

Navarro Valverde C¹, Quesada Gómez JM²

1 Servicio de Cardiología - Hospital Universitario Virgen de Valme - Sevilla

2 Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición - Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) - Hospital Universitario Reina Sofía - RETICEF

Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito?

Correspondencia: José Manuel Quesada Gómez - Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición - Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) - Hospital Universitario Reina Sofía - RETICEF - Avda. Menéndez Pidal, s/n - 14004 Córdoba (España)
Correo electrónico: jmquesada@uco.es

La vitamina D₃ (colecalfiferol) se forma a partir de su precursor 7-dehidrocolesterol en la piel por irradiación ultravioleta. En el hígado la vitamina D₃ se hidroxila para formar 25-hidroxitamina D₃, que se metaboliza a su metabolito activo 1,25-dihidroxitamina D₃ preferentemente en el riñón. La vitamina D₃ también puede ser aportada por la dieta, la cual supone una importante fuente de aporte sólo en el caso de una insuficiente exposición al sol. El pescado azul contiene de forma natural grandes cantidades de vitamina D₃, mientras que otros alimentos contienen cantidades importantes de vitamina D sólo después de la fortificación. Para la fortificación, en muchos países se emplea vitamina D₂ (ergocalciferol) obtenida de fuentes vegetales¹.

La presencia de la enzima CYP27B1, que conduce la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D a partir de su principal sustrato la 25-hidroxitamina D, y del receptor de la vitamina D (VDR), distribuidos de modo casi universal en las células y tejidos del organismo, le confiere a la vitamina D (aunque tal vez sería más correcto decir al sistema endocrino de la vitamina D) un amplio papel en la salud. No sólo en la regulación del calcio y el metabolismo óseo, sino también en lo referente al sistema cardiovascular, la inmunomodulación innata o adquirida, la regulación del crecimiento celular, etc., de tal manera que alrededor del 3% del genoma humano está regulado por la hormona 1,25(OH)₂ vitamina D₃¹⁻³.

Por lo tanto, no es de extrañar que el interés por la vitamina D de científicos básicos y clínicos⁴, así como de la prensa no especializada y la población en general⁵, se haya incrementado casi exponencialmente en la última década.

La 25-hidroxitamina D el marcador del estatus corporal de vitamina D

Desde hace años existe un consenso universal en que la medición en sangre de los niveles del metabolito 25-hidroxitamina D es el marcador del estatus corporal de vitamina D, incluyendo síntesis endógena por exposición a la luz solar, ingesta dietética en comidas suplementadas o no y tratamientos farmacológicos^{1,2}. Sin embargo, la medición de las concentraciones en sangre de 25-hidroxitamina D ha sido, y continúa siendo, muy problemática, pese a las mejoras actuales en cuanto a precisión y exactitud⁶.

Paradójicamente, dos cuestiones esenciales, ¿cuáles son los niveles de vitamina D necesarios para la salud óptima del hueso y del organismo en general?, y en consecuencia, ¿cuál es la dosis a emplear para conseguir esos niveles?, permanecen aún sin resolver a día de hoy. La diversidad de opiniones sobre este tema ha generado duras controversias entre investigadores^{7,8} y sociedades científicas. De hecho se han propuesto por las diferentes sociedades científicas, como puntos de corte de normalidad para la vitamina D, dos niveles séricos de 25-hidroxitamina D: por encima de 20 ng/ml para el Instituto de Medicina⁹, y por encima de 30 ng/ml para la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF)¹⁰, apoyada ésta última por la recomendación de la Sociedad de Endocrinología de EE.UU.¹¹ y, en España, por la de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)¹².

Sin embargo, los estudios empleados para determinar esos puntos de corte medían los niveles de 25-hidroxitamina D por competición pro-

teica (CBP) y/o radioinmunoensayo (RIA), y tenían en aquella época una gran variabilidad de precisión y exactitud que llegaba hasta el 50%, lo que constituyen una limitación importante, y nos sugiere que la prevalencia del déficit o la insuficiencia en vitamina D es ensayo-dependiente.

Los ensayos comerciales disponibles y muy simplificados aún tienen problemas con exactitud cuando se les compara con el "patrón oro", la cromatografía líquida, acoplada a espectrometría de masas en tándem^{6,13-15}, hasta el punto que las plataformas para análisis de rutina de 25OHD pueden diferir hasta un 20% por encima o por debajo de los valores obtenidos con los ensayos patrón-oro⁶. Sin embargo, aunque deben mejorar sustancialmente, los métodos disponibles en nuestra práctica habitual asistencial o de investigación son suficientemente apropiados, y deberían ser más empleados en nuestra práctica clínica para el diagnóstico (y el seguimiento posterior de los tratamientos con vitamina D). No obstante, deberíamos ser cuidadosos con la interpretación de nuestros propios resultados o de los estudios epidemiológicos o ensayos clínicos aleatorizados cuando en los ensayos utilizados para cuantificar niveles de 25OHD no se calibra conforme a estándares internacionales, tales como DEQAS (www.deqas.org) o estandarización de NIST¹⁶.

Convendremos en que un objetivo mínimo irrenunciable, debe ser conseguir niveles séricos de 25-hidroxivitamina D superiores a 20 ng/ml (para pasar a nmol/l multiplicar por 2,5) lo cual implica estar consiguiendo una media, en toda la población cercana a los 30 ng/ml¹⁷, y preferiblemente mayores de 30 ng/ml, para asegurar un estatus óptimo para la salud ósea¹⁸ que probablemente deberá ser más alto si nos proponemos alcanzar otros objetivos de salud^{2,3,8,19}. De tal modo, que si nuestros pacientes consiguen niveles de 25-hidroxivitamina D por encima de 30 ng/ml, estaremos armonizando las recomendaciones existentes, con las limitaciones metodológicas de los estudios que las generaron y matizaremos las limitaciones de nuestro propio método de medida.

Estatus insuficiente de vitamina D en el mundo

En la actualidad, niveles insuficientes o incluso franca deficiencia de vitamina D determinada como 25-hidroxivitamina D constituye una "epidemia" en todo el mundo que afecta a más de la mitad de la población^{3,20}, descrita en niños, jóvenes, adultos, mujeres postmenopáusicas y ancianos; sobre todo si tienen fracturas osteoporóticas, donde la prevalencia de niveles bajos de 25-hidroxivitamina D llega al 100%²⁰.

En una excelente reciente revisión de los trabajos disponibles en todo el mundo se encontró que el 88% de las muestras evaluadas tenía niveles séricos de 25-hidroxivitamina D por debajo de 30 ng/ml; el 37% tienen valores medios por debajo de 20 ng/ml y hasta un 7% tienen valores medios inferiores a 10 ng/ml²¹.

Estatus insuficiente de vitamina D en España

En España se reproduce esta situación de estatus inadecuado de calcifediol con resultados que exponemos en la tabla 1²²⁻³⁸.

La variación interlaboratorio de los diferentes métodos empleados hace difícil una comparación rigurosa, pero la tabla ilustra claramente que, pese a una teórica facilidad climatológica para la síntesis de vitamina D en España, los niveles son semejantes, o incluso inferiores, a los descritos para Europa central o Escandinavia, como ya se había descrito en trabajos previos³⁹. Esta aparente "paradoja" que España comparte con otros países de la cuenca del Mediterráneo^{39,40} se ha tratado de explicar, de modo especulativo, por el escaso aporte dietético de vitamina D que no puede ser compensado por la síntesis cutánea. La mayor parte de España está por encima del paralelo 35°N, donde la posibilidad de sintetizar vitamina D es escasa en invierno y primavera, y porque la mayoría de los españoles tienen una piel más oscura que dificulta la síntesis de vitamina D³⁹.

Observamos que en España como en el resto del mundo la insuficiencia de vitamina D o incluso franca deficiencia se encuentra ya en niños o en jóvenes, y persiste en adultos, en mujeres postmenopáusicas (osteoporóticas o no) y en ancianos que viven en sus casas, y que en éstos es mayor si viven en residencias, con una variación estacional que apenas llega a normalizarse después del verano-otoño²²⁻³⁹.

Aunque esta elevada prevalencia de niveles bajos de vitamina D ocurre por una inadecuada exposición al sol, en ancianos españoles se han descrito niveles más bajos en los meses de verano, debido a las elevadas temperaturas que ocurren en ciudades del sur de España como Murcia o Córdoba durante esta época, donde frecuentemente se sitúan entre los 30 y 40°C; las personas ancianas evitan estar al sol y prefieren estar en el interior de las casas donde la temperatura es más confortable. Además, los ancianos están muy advertidos del riesgo de cáncer de piel por la exposición directa al sol, pero en otoño o durante los meses de invierno se benefician de una temperatura más favorable (20-25°C) que les permite tomar el sol con ropas ligeras y, por tanto, sintetizar vitamina D^{22,23,32}.

La elevada prevalencia de insuficiencia en vitamina D se da independientemente de la zona geográfica y del punto de corte establecido por los distintos autores, en mujeres postmenopáusicas españolas y en ancianos españoles (tabla 1).

Estos resultados han sido confirmados en su conjunto por un estudio transversal llevado a cabo en unidades de estudio y tratamiento de osteoporosis de toda España al final de la primavera. La 25-hidroxivitamina D se cuantificó tras separación por HPLC³⁸, y en el cual se evidencia que más de las tres cuartas partes (76%) de mujeres osteoporóticas postmenopáusicas que aún no han comenzado el tratamiento presentan niveles de 25-hidroxivitamina D por debajo de 30 ng/ml, y un 44% por debajo de 40 ng/ml.

Tabla 1. Prevalencia elevada en España de insuficiencia/deficiencia en vitamina D, en mujeres postmenopáusicas y ancianos. Evidenciado por distintos autores y con distintos métodos

Autor año (Ref.)	Población estudiada (domicilio)	Ciudad	Estación	Edad (años)	n	25OHD media±DE (ng/ml)	Prevalencia niveles séricos bajos 25OHD	Definición niveles séricos bajos 25OHD ng/ml	Comentarios
Quesada 1989 (22)	Ambos sexos (Casa)	Córdoba 37°6'	Primavera	27-49 67-82 70-85	32 32 21	22,1±11 14±6 15±10	32% 68% 100%	15	CBP
Quesada 1992 (23)	Ambos sexos (Casa)	Córdoba 37°6'	Primavera	20-59 60-79 >80	81 31 17	38,0±13 18±14 9±4,6			CBP
Mata-Granados 2008 (24)	Donantes de sangre Hombres Mujeres	Córdoba 37°6'	Primavera	18-65 18-64	116 9	18±10-5 15±9,2	14% 51% 65%	10 20 30	HPLC
Mezquita-Raya (25)	Mujeres PM	Granada 37°10'	Enero-primavera	61±7	161	19±8	39%	15	RIA
Aguado 2000 (26)	Mujeres postmenopáusicas	Madrid 40°26'	Invierno-primavera	47-66	171	13±7	87% 64% 35%	20 15 10	RIA
Lips (27)	Mujeres osteoporóticas PM	Toda España 43-37°	Invierno-verano	64±7	132	24±14	41,7% 10,6%	20 10	RIA [Estudio MORE]
Larrosa 2001 (28)	Ambos sexos Ancianos (Residencia)	Sabadell 41° 35'		61-96	100	10,2±5,3	87%	25	RIA
Vaqueiro 2006 (29)	Ambos sexos Ancianos (Casa)	Sabadell 41° 35'	Invierno-primavera	72±5	239	17±7,5	80% 17%	25 10	RIA
González 1999 (30)	Ambos sexos Ancianos Consultas externas	Barcelona 41°23'	Invierno-primavera	75±6	127		34,6%	10	RIA
Gómez-Alonso (31)	Ambos sexos Ancianos (Casa) Hombres Mujeres	Oviedo 43°22'	Todo el año Invierno	68±9 68±9 <65 65-74 >65	134 134	17±8 17±9	 72% 80% 72%	18	RIA
Pérez-Llamas (32)	Ambos sexos Ancianos (Residencia)	Murcia 37°59'	Todo el año Otoño-invierno Primavera-verano	77±8	86	20±13 25±15 16±9	58,2%	20	RIA
Docio (33)	Niños (Casa)	Cantabria 43°27'	Invierno-verano	8±2	43	15±5 29±10	31% 80%	12 20	RIA

Tabla 1. (cont.)

Autor año (Ref.)	Población estudiada (domicilio)	Ciudad	Estación	Edad (años)	n	25OHD media±DE (ng/ml)	Prevalencia niveles séricos bajos 25OHD	Definición niveles séricos bajos 25OHD ng/ml	Comentarios
Almirall (34)	Ambos sexos 53% mujeres mayores de 64 años	Sabadell 41° 35'	Invierno	72±5	237	17±7,6	80%	20	RIA
Gómez (35)	Hombres y mujeres	Hospitalet de Llobregat	Todo el año		253	23±21			
Muray (36)	Hombres 58 y mujeres	Lérida	Otoño		391				
Pérez Castrillón (37)	Ancianos ambos sexos (Casa) (Residencia)	Valladolid 41°38'	Todo el año	75±85	197	15±8	31% 79%	10 20	RIA
				83±7	146	17±7	32% 91%	10 20	
Quesada (38)	Mujeres osteoporóticas PM No Tratadas Tratadas	Toda España 43-28°	Final de primavera	71±5	190	22±10	11% 44% 76%	10 20 30	HPLC
				71±5	146	27±11	5% 29% 63%	10 20 30	

25OHD: 25-hidroxivitamina D; PM: postmenopáusicas; DE: desviación estándar.

Los datos disponibles confirman que existe una insuficiencia y aún franca deficiencia en la población española en todas las edades estudiadas y en ambos sexos, similar a la existente en todo el mundo incluyendo regiones muy soleadas^{39,41} y a la existente en otros países de la cuenca del Mediterráneo⁴⁰ con similares posibilidades de exposición al sol. La prevalencia de deficiencia es aún mayor en pacientes con factores de riesgo para presentar niveles séricos bajos de vitamina D, obesos y en ámbitos de pobreza⁴².

Por tanto, la deficiencia de vitamina D en España no es un mito (persona o cosa a las que se atribuyen cualidades o excelencias que no tienen, o bien una realidad de la que carecen), sino una realidad, de importante repercusión sobre la salud ósea y probablemente sobre la salud del organismo en su conjunto.

Impacto sobre el hueso

La deficiencia de vitamina D estimula la secreción de PTH, aumenta el remodelado óseo, produce

pérdida de la densidad mineral y la calidad ósea, aumenta el riesgo de caídas factores que interactuando aumentan el riesgo de osteoporosis y fractura osteoporótica⁴³⁻⁴⁵.

Sorprendentemente, el tratamiento convencional no normaliza de modo absoluto los niveles séricos de vitamina D, encontrando en mujeres postmenopáusicas españolas en tratamiento por osteoporosis niveles de 25-hidroxivitamina D menores de 30 ng/ml y 20 ng/ml en el 63 y 30%³⁸, datos consistentes con otros resultados previos descritos para España⁴⁶, otros países de Europa⁴⁶ o Estados Unidos de Norteamérica^{46,47}, lo que a primera vista puede resultar chocante, porque en todas las guías y recomendaciones terapéuticas de organizaciones profesionales para el tratamiento de la osteoporosis está ampliamente reconocido y recomendado que el aporte adecuado de calcio y vitamina D constituye la base, y debe siempre asociarse al tratamiento con los fármacos osteoactivos para la osteoporosis⁴⁸.

La elevada prevalencia de mujeres con niveles insuficientes de vitamina D pese a estar sometidas a tratamiento podría estar indicando una potencial ausencia de cumplimiento⁴⁹. Otra posibilidad sería que la dotación genética de nuestros pacientes condicione niveles más bajos de vitamina D⁵⁰. Ambas posibilidades deberían ser valoradas al instaurar un tratamiento osteoactivo con terapias antirresortivas o anabólicas.

La evidencia disponible indica que, además de un aporte insuficiente de calcio, niveles séricos inadecuados de vitamina D potencialmente disminuyen la respuesta a los tratamientos para la osteoporosis. De hecho, dos grupos españoles han publicado que la insuficiencia o deficiencia de vitamina D (niveles séricos por debajo de 20 ó 30 ng/ml) constituyen un importante factor contribuyente a la respuesta inadecuada al tratamiento antirresortivo^{51,52}.

En conclusión, incluso en regiones soleadas como España, es importante destacar la necesidad de mejorar el conocimiento médico y del paciente con respecto a la optimización del consumo de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis. Esto aumentaría la observancia del tratamiento y, por lo tanto, la optimización de la salud ósea por la mejora de la respuesta del hueso a medicamentos para la osteoporosis.

Bibliografía

- Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: Jameson JL, De Groot LJ, eds. *Endocrinology*. 6th ed. Philadelphia: PA: Saunders Elsevier; 2010.p.1089-1110.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2012;33:456-92.
- Bouillon R. Report on recent vitamin D research: ECTS 2012 and the 15th VitaminD workshop 2012. *IBMS BoneKEy* 2012;9:203.
- Butler C. Vitamin D: something you're likely to lack. *Washington Post*. August 27, 2012.
- Binkley N, Krueger DC, Morgan S, Wiebe D. Current status of clinical 25-hydroxyvitamin D measurement: an assessment of between-laboratory agreement. *Clin Chim Acta* 2010;411:1976-82.
- Bouillon R. How to define optimal vitamin D status. In: Feldman D, Pike JW, Adams J, eds. *Vitamin D*. 3rd ed. London: Elsevier; 2011.p.1067-1088.
- Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:681-91.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-4.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
- Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;3:53-64.
- Thienpont LM, Stepman HC, Vesper HW. Standardization of measurements of 25-hydroxyvitamin D3 and D2. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012;243:41-9.
- Ong L, Saw S, Sahabdeen NB, Tey KT, Ho CS, Sethi SK. Current 25-hydroxyvitamin D assays: do they pass the test? *Clin Chim Acta* 2012;413:1127-34.
- Farrell CJ, Martin S, McWhinney B, Straub I, Williams P, Herrmann M. State-of-the-art vitamin D assays: a comparison of automated immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods. *Clin Chem* 2012;58:531-42.
- Tai SS, Bedner M, Phinney KW. Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 in human serum using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 2010;82:1942-8.
- Roux C, Bischoff-Ferrari HA, Papapoulos SE, de Papp AE, West JA, Bouillon R. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: An expert roundtable discussion. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1363-70.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
- Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2013 Aug 9:1-23. [Epub ahead of print].
- Quesada JM, Jans I, Benito P, Jiménez JA, Bouillon P. Vitamin D status of elderly people in Spain. *Age Ageing* 1989;18:392-7.
- Quesada JM, Coopmans W, Ruiz P, Aljama P, Jans I, Bouillon R. Influence of vitamin D on parathyroid function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:494-501.
- Mata-Granados JM, Luque de Castro MD, Quesada Gómez JM. Inappropriate serum levels of retinol, alpha-tocopherol, 25 hydroxyvitamin D3 and 24,25 dihydroxyvitamin D3 levels in healthy Spanish adults: Simultaneous assessment by HPLC. *Clin Biochem* 2008;4:676-80.
- Mezquita-Raya P, Muñoz-Torres M, Luna JD, Luna V López-Rodríguez F, Torres-Vela E, et al. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001;16:1408-15.
- Aguado P, del Campo MT, Garcés M, González-Casaús ML, Bernad M, Gijón-Baños J, et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: Their relationship with bone mineral density. *Osteoporos Int* 2000;11:739-44.
- Lips P, Duong T, Oleksik AM, Black D, Cummings S, Cox D, et al; for the MORE Study Group. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: Baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1212-21.
- Larrosa M, Gratacòs J, Vaqueiro M, Prat M, Campos F, Roqué M. Prevalencia de hipovitaminosis D en una población anciana institucionalizada. Valoración del tratamiento sustitutivo. *Med Clin (Barc)* 2001;117:611-4.

29. Vaqueiro M, Baré ML, Anton E, Andreu E, Gimeno C. Valoración del umbral óptimo de vitamina D en la población mayor de 64 años. *Med Clin (Barc)* 2006;127:648-50.
30. González-Clemente JM, Martínez-Osaba MJ, Miñarro A, Delgado MP, Mauricio D, Ribera F. Hipovitaminosis D: Alta prevalencia en ancianos de Barcelona atendidos ambulatoriamente. Factores asociados. *Med Clin (Barc)* 1999;113:641-5.
31. Gómez-Alonso C, Naves-Díaz ML, Fernández-Martín JL, Díaz-López JB, Fernández-Coto MT, Cannata-Andía JB. Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: The importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels. *Kidney Int* 2003;63:S44-S8.
32. Pérez-Llamas F, López-Contreras MJ, Blanco MJ, López-Azorín F, Zamora S, Moreiras O. Seemingly paradoxical seasonal influences on vitamin D status in nursing-home elderly people from a Mediterranean area. *Nutrition* 2008;24:414-20.
33. Docio S, Riancho JA, Pérez A, Olmos JM, Amado JA, González-Macías J. Seasonal deficiency of vitamin D in children: A potential target for osteoporosis-preventing strategies? *J Bone Miner Res* 1998;13:544-8.
34. Almirall J, Vaqueiro M, Baré ML, Anton E. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and high arterial blood pressure in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:503-9.
35. Gómez JM, Maravall FJ, Gómez N, Navarro MA, Casamitjana R, Soler J. Relationship between 25-(OH) D3, the IGF-I system, leptin, anthropometric and body composition variables in a healthy, randomly selected population. *Horm Metab Res* 2004;36:48-53.
36. Muray S, Marco MP, Craver L, Rue M, Valdivielso JM, Fernandez E. Influence of mineral metabolism parameters on pulse pressure in healthy subjects. *Clin Nephrol* 2006;66:411-7.
37. Pérez Castrillón JL, Niño Martín V. Niveles de vitamina D en población mayor de 65 años. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 2008;17:1-4.
38. Quesada-Gómez JM, Díaz-Curiel M, Sosa-Henríquez M, Malouf-Sierra J, Nogués-Solán X, Gómez-Alonso C, et al. Low calcium intake and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:175-7.
39. Van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:671-80.
40. Quesada Gómez JM, Díaz Curiel M. Vitamin D deficiency and consequences for the health of people in Mediterranean countries. En: Holick, Michael F ed. *Vitamin D. Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*. 2nd ed. Nutrition and Health; 2010.p.453-68.
41. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2130-5.
42. Navarro M del C, Saavedra P, Jódar E, Gómez de Tejada MJ, Mirallave A, Sosa M. Osteoporosis and metabolic syndrome according to socio-economic status, contribution of PTH, vitamin D and body weight: The Canarian Osteoporosis Poverty Study (COPS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:681-6.
43. Van Schoor NM, Visser M, Pluijm SM, Kuchuk N, Smit JH, Lips P. Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone* 2008;42:260-6.
44. Cerdá D, Peris P, Monegal A, Albaladejo C, Martínez MA, Muxí A, et al. Search for hidden secondary causes in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause* 2010;17:135-9.
45. Hernández JL, Olmos JM, Pariente E, Nan D, Martínez J, Llorca J, et al. Influence of vitamin D status on vertebral fractures, bone mineral density, and bone turnover markers in normocalcemic postmenopausal women with high parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1711-7.
46. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: An international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006;260:245-54.
47. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215-24.
48. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. *Rev Clin Esp* 2008;208:1-24.
49. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006;17:914-21.
50. Quesada Gómez JM. El dilema de la deficiencia en vitamina D en regiones soleadas, en jóvenes, o en pacientes osteoporóticas tratadas con vitamina D, podría explicarse por variantes genéticas comunes. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2:7-9.
51. Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón JL, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res* 2012;27:817-24.
52. Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Muxí A, Guañabens N. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2012;51:54-8.